

0/069.353

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. März 2001 (08.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/16303 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 15/52,
15/70, 1/21, 5/14, C07K 14/195, C12P 19/62

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08013

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. August 2000 (17.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 40 596.4 27. August 1999 (27.08.1999) DE
199 57 268.2 29. November 1999 (29.11.1999) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): EBERZ, Günther [DE/DE]; Heiderhof 15, D-51519 Odenthal (DE). MÖHRLE, Volker [DE/DE]; Merheimerstr. 312c, D-50733 Köln (DE). FRÖDE, Rita [DE/DE]; Heerweg 58, D-40789 Monheim (DE). VELTEN, Robert [DE/DE]; Hahnenweg 2, D-56061 Köln (DE). SALAS, José, A. [ES/ES]; Guillermo Estrada, 2-bajo Izda, 33006 Oviedo (ES).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 2. August 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



WO 01/16303 A3

(54) Title: NUCLEIC ACIDS WHICH CODE FOR THE ENZYME ACTIVITIES OF THE SPINOSYN BIOSYNTHESIS

(54) Bezeichnung: NUCLEINSÄUREN, DIE FÜR ENZYMAKTIVITÄTEN DER SPINOSYN-BIOSYNTHESE CODIEREN

(57) Abstract: The present invention relates to nucleic acids which code for the enzyme activities of the spinosyn biosynthesis. The invention also relates to the corresponding enzymes as such. The invention further relates to a method for producing spinosyn derivatives and spinosyn precursors.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Nucleinsäuren, die für Enzymaktivitäten der Spinosyn-Biosynthese codieren, sowie die entsprechenden Enzyme per se. Weiterhin betrifft die Erfindung Verfahren zum Herstellen von Spinosyn-Derivaten und -Vorstufen.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/EP 00/08013

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N15/52 C12N15/70 C12N1/21 C12N5/14 C07K14/195
C12P19/62

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K C12N C12P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KIRST, H.A. ET AL.,: "Discovery, Isolation, and Structure Elucidation of a Family of Structurally Unique, Fermentation-Derived Tetracyclic Macrolides." 1992, BAKER, D.R., FENYES, J.G. AND STEFFENS J.J., AMERICAN CHEMICAL SOCIETY SYMPOSIUM SERIES NR. 504: SYNTHESIS AND CHEMISTRY OF AGROCHEMICALS III. WASHINGTON DC XP000944494 page 214 -page 255 the whole document --- -/--	1-6, 13-17, 19-32, 63-69

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 December 2000

Date of mailing of the international search report

22.02.01

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Morawetz, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/EP 00/08013

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MATSUSHIMA P ET AL: "Conjugal transfer of cosmid DNA from Escherichia coli to Saccharopolyspora spinosa: effects of chromosomal insertions on macrolide A83543 production" GENE,NL,ELSEVIER BIOMEDICAL PRESS. AMSTERDAM, vol. 146, no. 1, 1994, pages 39-45, XP002106258 ISSN: 0378-1119 the whole document	1-9,11, 13-33, 63-69
Y	--- HOPWOOD D A: "Genetic contributions to understanding polyketid synthases" CHEMICAL REVIEWS,US,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, vol. 97, no. 7, November 1997 (1997-11), pages 2465-2497, XP002130647 ISSN: 0009-2665 the whole document	1-9,11, 13-33, 63-69
A	--- BALTZ R H ET AL: "Molecular genetic methods for improving secondary-metabolite production in actinomycetes" TRENDS IN BIOTECHNOLOGY,GB,ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, vol. 14, no. 7, 1 July 1996 (1996-07-01), pages 245-250, XP004035763 ISSN: 0167-7799 the whole document	
P,X	--- WO 99 46387 A (BROUGHTON M CHRISTINE ;MADDURI KRISHNAMURTHY (US); WALDRON CLIVE () 16 September 1999 (1999-09-16) the whole document -----	1-9,11, 13-33, 63-69

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 00/08013

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-9, 11, 13-33, 63-69 (all in part)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

1. Claims Nos. 1-9, 11, 13-33, 63-69 (all in part)

Nucleic acid according to SEQ ID NO: 7, gene product which can be derived therefrom, vector comprising at least the nucleic acid according to SEQ ID NO: 7, host cell containing a nucleic acid according to SEQ ID NO: 7, antibody which specifically reacts with the gene product, and method for producing the nucleic acid, the polypeptide or spinosyn.

2. Claims Nos. 1-9, 11, 13-31, 34, 35, 63-69 (all in part)

Gene product like Invention No. 1, however, which can be derived for the nucleic acid according to SEQ ID NO: 9, and subject matter related thereto.

3. Claims Nos. 1-72 (all in part and if applicable) – 24. Claim Nos. 1-72 (all in part and if applicable)

Gene products like Invention No. 1, however, which can be derived for the nucleic acid according to SEQ ID NO: 11 to SEQ ID NO: 54, and subject matter related thereto.

...ation on patent family members

PCT/EP 00/08013

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12N15/52 C12N15/70 C12N1/21 C12N5/14 C07K14/195
C12P19/62

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K C12N C12P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>KIRST, H.A. ET AL.,: "Discovery, Isolation, and Structure Elucidation of a Family of Structurally Unique, Fermentation-Derived Tetracyclic Macrolides." 1992, BAKER, D.R., FENYES, J.G. AND STEFFENS J.J., AMERICAN CHEMICAL SOCIETY SYMPOSIUM SERIES NR. 504: SYNTHESIS AND CHEMISTRY OF AGROCHEMICALS III. WASHINGTON DC XP000944494 Seite 214 -Seite 255 das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>1-6, 13-17, 19-32, 63-69</p>

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Dezember 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22.02.01

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Morawetz, R

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>MATSUSHIMA P ET AL: "Conjugal transfer of cosmid DNA from Escherichia coli to Saccharopolyspora spinosa: effects of chromosomal insertions on macrolide A83543 production"</p> <p>GENE,NL,ELSEVIER BIOMEDICAL PRESS. AMSTERDAM, Bd. 146, Nr. 1, 1994, Seiten 39-45, XP002106258 ISSN: 0378-1119 das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-9,11, 13-33, 63-69
Y	<p>HOPWOOD D A: "Genetic contributions to understanding polyketid synthases"</p> <p>CHEMICAL REVIEWS,US,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, Bd. 97, Nr. 7, November 1997 (1997-11), Seiten 2465-2497, XP002130647 ISSN: 0009-2665 das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1-9,11, 13-33, 63-69
A	<p>BALTZ R H ET AL: "Molecular genetic methods for improving secondary-metabolite production in actinomycetes"</p> <p>TRENDS IN BIOTECHNOLOGY,GB,ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, Bd. 14, Nr. 7, 1. Juli 1996 (1996-07-01), Seiten 245-250, XP004035763 ISSN: 0167-7799 das ganze Dokument</p> <p>---</p>	
P,X	<p>WO 99 46387 A (BROUGHTON M CHRISTINE ;MADDURI KRISHNAMURTHY (US); WALDRON CLIVE () 16. September 1999 (1999-09-16) das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1-9,11, 13-33, 63-69

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten:
1-9, 11, 13-33, 63-69 alle partiell

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

1. Ansprüche: 1-9, 11, 13-33, 63-69 (alle partiell)

Nucleinsäure gemäss SEQ ID NO:7, davon ableitbares Genprodukt, Vektor umfassend zumindestens die Nukleinsäure gemäss SEQ ID NO:7, Wirtszelle enthaltend eine Nucleinsäure gemäss SEQ ID NO:7, Antikörper welcher spezifisch mit dem Genprodukt reagiert und Verfahren zur Herstellung der Nucleinsäure, des Polypeptides oder Spinosyns.

2. Ansprüche: 1-9, 11, 13-31, 34, 35, 63-69 (alle partiell)

Wie Erfindung 1 aber für Nucleinsäure gemäss SEQ ID NO:9, davon ableitbares Genprodukt und Gegenstände welche sich darauf beziehen.

3. Ansprüche: 1-72 (alle partiell und sofern zutreffend) -

24. Ansprüche: 1-
72 (alle partiell und sofern zutreffend)

Wie Erfindung 1 aber für Nucleinsäure gemäss SEQ ID NO:11 bis SEQ ID NO:54, davon ableitbare Genprodukte und Gegenstände welche sich darauf beziehen.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung... zur selben Patentfamilie gehören

In des Aktenzeichen
PCT/EP 00/08013

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröff ntlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der V röff ntlichung
WO 9946387 A	16-09-1999	US 6143526 A	07-11-2000
		AU 2680099 A	27-09-1999
		BR 9909257 A	28-11-2000
		EP 1062345 A	27-12-2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)